

# **ASFYKTISTEN VASTASYNTYNEIDEN VIILENNYSHOIDON TULOKSET TAYS:SSA**

Krista Taivassalo  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Tammikuu 2014

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

TAIVASSALO KRISTA: ASFYKTISTEN VASTASYNTYNEIDEN VIILENNYSHOIDON  
TULOKSET TAYS:SSA

Kirjallinen työ, 22 s.  
Ohjaaja: Dosentti Outi Tammela

Tammikuu 2014

Avainsanat: hypotermia, perinataaliasfyksia, hapenpuute synnytyksessä, neonataaliasfyksia, hypoksis-  
iskeeminen enkefalopatia, vastasyntyneen elvytys

---

Perinataaliasfyksia aiheuttaa joka vuosi maailmanlaajuisesti miljoona neonataalikuolemaa. Suomessa vaikea syntymäasfyksia todetaan vuosittain noin 200 vastasyntyneellä. Tutkimusten mukaan hapenpuutteen aiheuttamat neurologiset vauriot alkavat muutamien tuntien kuluessa, joten pitkitetyllä viilennyshoidolla on päätelty voitavan vähentää aivovaurioita ja parantaa neurologista ennustetta.

Aineisto käsittää 25 viilennyshoitoa TAYS:n vastasyntyneiden teho-osastolla saanutta lasta ja 25 verrokkiryhmän lasta, jotka ovat olleet vastasyntyneiden teho-osastolla hoidossa asfyksian vuoksi, mutta eivät ole täyttäneet viilennyshoidon kriteerejä. Verrokkiryhmä pyrittiin vakioimaan sekä lapsen kypsytyden (raskausviikot) että hoitoajankohdan suhteen.

Tutkimuksessa selvitettiin, miten Tampereen yliopistollisen sairaalan vastasyntyneiden teho-osastolla viilennyshoidettujen syntymäasfyksiasta kärsivien vastasyntyneiden ennuste eroaa muodostetun verrokkiryhmän ennusteesta. Tutkimus on takautuva, ja aineisto saatiin keräämällä lapsien ja heidän äitiensä sairaskertomustiedot potilastietojärjestelmistä. Raskauteen ja synnytykseen liittyvien perustietojen lisäksi kerättiin osastohoidon ajalta tiedot vastasyntyneelle mahdollisesti kehittyneestä neurologisen vaurion asteesta, viilennyshoidosta ja tehdyistä tutkimuksista (pään kuvantamistutkimukset, EEG). Analyyseissä käytettiin lapsista 24 kk:n iässä saatuja seurantatietoja, jotka kerättiin siitä keskus- tai yliopistosairaalasta, jossa lapsen neurologisen kehityksen kontrollikäynnit oli järjestetty.

Viilennyshoidettujen ryhmän lapsista menehtyi 24 kuukauden seurannan aikana yhdeksän (39%), mutta verrokkiryhmän lapsista vain yksi (4 %),  $p=0.005$ . Asfyksian aiheuttaman neurologisen vaurion aste korreloi menehtymisen todennäköisyyteen ( $p=0.003$ ). Myös osastojakson aikana esiintyneet kohtausoireet ja menehtyminen korreloivat ( $p=0.036$ ). Viilennyshoidon aikana otetun EEG:n poikkeavuudet ennustivat poikkeavaa neurologista kehitystä ( $p=0.018$ ). Eloonjääneistä lapsista vammaisuutta esiintyi neljällä viilennyshoidetuista (29 %), kun verrokkiryhmän eloonjääneistä yhdelläkään ei voitu havaita poikkeavuutta neurologisessa kehityksessä,  $p=0.05$ . 24 kuukauden iässä elossa oli ilman vammaa viilennyshoidetuista lapsista kymmenen (40 %) ja verrokkiryhmän lapsista 24 (96 %),  $p=0.00$ .

# SISÄLLYS

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. JOHDANTO.....                  | 4  |
| 2. TUTKIMUSMETODI.....            | 8  |
| 2.1 Aineisto ja menetelmät .....  | 9  |
| 2.2 Tilastolliset menetelmät..... | 11 |
| 3. TULOKSET .....                 | 11 |
| 4. POHDINTA.....                  | 18 |
| 5. JOHTOPÄÄTÖKSET .....           | 20 |
| 6. LÄHTEET .....                  | 21 |

# 1. JOHDANTO

Jo 1960-luvulla tehtiin ensimmäisiä tutkimuksia vastasyntyneen ensimmäisten elinpäivien aikana toteutetun lievän hypotermian ehkäisevästä vaikutuksesta syntymäasfyksian aiheuttamiin seurauksiin. Tutkimuksissa havaittiin lievän hypotermian olevan neuroprotektiivinen perinataaliasfyksiasta kärsivillä vastasyntyneillä. Kun osassa alkuperäistutkimuksia viilennyshoidon vaikuttavuus kuitenkin vaihteli, 2000-luvulla toteutettiin suuria kansainvälisiä monikeskustutkimuksia, joilla haettiin varmuutta viilennyshoidon vaikuttavuudesta (Shankaran ym. 2005, Azzopardi ym. 2009, Gluckman ym. 2005, Jakobs ym. 2011, Simbruner ym. 2010). Vuonna 2012 tehtiin seitsemään suurimpaan viilennyshoidon vaikuttavuutta selvittävään tutkimukseen perustuva Cochrane meta-analyysi, jossa todettiin viilennyshoidon parantavan syntymäasfyksiaa sairastavien vastasyntyneiden neurologista ennustetta ja eloonjäämisen todennäköisyyttä (Mohamed ym. 2012).

Vastasyntyneen viilennyshoidossa viilennetään joko vastasyntyneen koko kehoa tai vain päätä. Yleisimmin käytetyssä koko kehon viilennyksessä rektaalinen lämpötila lasketaan 33-34 °C:een 48-72 tunnin ajaksi erillisen viilennyslaitteen avulla (Shankaran ym. 2005, Azzopardi ym. 2009). Käytettävissä viilennyspatjoissa ja -peitoissa kiertävän veden lämpötilaa voidaan säätää. Pään viilennyksessä pään ympärillä olevassa viilennysmyssyssä kiertää kylmä neste (8-12 °C), mutta kehon ydinlämpötila säädetään iho-ohjauksen avulla 34–35 °C:n lämpötilaan (Gluckman ym. 2005, Lin ym. 2006).

Viilennyshoidolla pyritään ehkäisemään hapenpuutteesta aiheutuvia aivoparenkyymin vaurioita ja etenkin vastasyntyneen hypoksis-iskeemistä enkefalopatiaa (HIE), joka on syntymäasfyksian tavallisin

komplikaatio. Hypoksis-iskeemistä enkefalopatiaa esiintyy 1-3 vastasyntyneellä tuhannesta elävänä syntyneestä (Jakobs ym. 2007). Oireita ovat tajunnan muutokset, poikkeavuudet tonuksessa ja varhaisvasteissa sekä kouristukset. Patofysiologinen mekanismi on huonosti tunnettu, mutta tutkimusten perusteella oletetaan, että oireita aiheuttaa osin sekä vaurio periventrikulaarisissa valkean aineen radoissa että asfyksian ja reperfuusion aiheuttamat sekundaarivauriot aivokudoksen neuroneissa ja mitokondrioissa (Kliegman ym. 2011). Vaikeassa HIE:ssä esiintyy myös systeemisiä oireita kuten verenkierron riittämättömyyttä ja hengityksen lamautumista. Lisäksi riski monielinvauriolle kasvaa. Vastasyntyneen vaikea hypoksis-iskeeminen enkefalopatia aiheuttaa lähes poikkeuksetta vakavan neurologisen vamman tai kuoleman (Tommiska ja Metsäranta 2012).

Vastasyntyneen HIE jaetaan kolmeen vaikeusasteeseen taudinkuvan ja EEG-muutosten perusteella (Sarnat ja Sarnat 1976). Enkefalopatian katsotaan olevan vaikea (luokka III), kun vastasyntynyt on tokkurainen, tonukseltaan veltto ja sekä aivorungon että autonomisen hermoston toiminnoissa on supressiota. Lisäksi Moro ja muut vastasyntyneisyyskauden refleksit tulevat esille vaimeina tai puuttuvat kokonaan. Aivosähkökäyrä on vaikeassa HIE:ssä selvästi poikkeava. Keskivaikeassa hypoksis-iskeemisessä enkefalopatiassa (luokka II) vastasyntynyt on hieman hypotoninen, EEG on lievästi poikkeava ja hänellä on kliinisesti sekä multifokaalisia kohtauksia että bradykardiaa. HIE-luokka I:een (lievä hypoksis-iskeeminen enkefalopatia) luokiteltu vastasyntynyt on usein ylivirittynyt ja hänelle tulee kliinisesti esille sympaattisia heijasteita. Vastasyntyneisyyskauden refleksit ovat normaalit ja symmetriset. Aivosähkökäyrä on normaali eikä potilailla ole kliinisesti kohtauksia. Lisäksi lievän tautiluokan ominaisuuksiin kuuluu se, että oireet menevät ohi jo ensimmäisen elinvuorokauden aikana (Tommiska ja Metsäranta 2012).

Tällä hetkellä lähes kaikissa Suomen sairaaloissa on edelleen käytössä samat ensimmäiset viilennyshoidon aloituksen kriteerit, jotka otettiin käyttöön TOBY-tutkimuksen mukana vuosina 2002–2006 Helsingin yliopistollisessa sairaalassa. Viilennyshoitoa saavien vastasyntyneiden tulee olla vähintään 36 raskausviikon ikäisiä ja heillä ei saa olla leikkaushoitoa vastasyntyneisyyskaudella vaativia epämuodostumia. Lisäksi heidän tulee viilennyshoitoa aloitettaessa olla alle 6 tunnin ikäisiä. Edellä mainittujen vaatimusten lisäksi lapsella tulee olla kliinisesti todettu merkittävä asfyksia (A-kriteerit) ja vähintään kohtalainen hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (B-kriteerit). Asfyksia voidaan luokitella merkittäväksi, mikäli vastasyntyneellä 10 minuutin ikäisenä Apgar on alle 6, hänellä on 10

minuutin iässä ventilaation ja/tai elvytyksen tarvetta tai 60 minuutin sisällä syntymästä emäsvaje on yli 16 tai pH alle 7,00. HIE-luokka voidaan määrittää vähintään kohtalaiseksi (HIE-luokka 2), kun vastasyntyneellä esiintyy kouristuksia tai jos hänellä voidaan kliinisesti todeta seuraavat keskushermoston hapenpuutteesta aiheutuvat oireet: puuttuva vaste stimulaatiolle (alentunut tajunnan taso), paikallinen tai yleistynyt hypotonia tai poikkeavat refleksit (poikkeava imu- tai Moro-refleksi) (Tommiska ja Metsäranta 2012). Useimmissa tutkimuksissa sisäänottokriteerit ovat kliinisiä perustuen laboratoriokokeisiin sekä hoitavan lääkärin ja muun henkilökunnan arvioon potilaan statuksesta, mutta eräissä tutkimuksissa on kriteereissä mukana epänormaali aEEG-löydös (Gluckman ym. 2005, Simbruner ym. 2010).

Stakesin hoitoilmoitusrekisterin mukaan vuosina 1996–2006 Suomessa diagnosoitiin yhteensä 2484 vastasyntyneen hypoksis-iskeemistä enkefalopatiaa. Näistä yliopistosairaaloissa diagnosoitiin 1216, keskussairaaloissa 1107 ja aluesairaaloissa 161, joten HIE-diagnoosin saaneista puolet (51 %) syntyy muualla kuin yliopistosairaaloissa. Myös Suomessa vastasyntyneiden viilennyshoito on kansainvälisen käytännön mukaan keskitetty muutamaan hoitopaikkaan, joita luontevimmin ovat yliopistosairaalat. Osalla potilaista Suomen pitkät välimatkat viivästyttävät hoidon aloittamista. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että pienemmissä yksiköissä syntyneiden ja viilennyshoitoon kuljetettujen lasten ennuste olisi heikompi. NICHD-tutkimuksen (Shankaran ym. 2005) aineistosta tehdyssä osa-analyysissä ei löydetty eroa neurologisessa ennusteesta tai kuolleisuudessa viilennyshoitoa antavassa sairaalassa ja muissa sairaaloissa syntyneiden välillä, vaikka muualla syntyneitä vastasyntyneitä ei viilennetty kuljetuksen aikana (Natarajan ym. 2012). Ruotsissa vastaanottava yliopistosairaala ottaa vastuun kuljettamisesta ja sen aikana tapahtuvasta viilennyksestä, kun taas Suomessa ja useimmissa muissakin maissa siirrosta vastaa lähettävä sairaala (Leipälä ym. 2008). Eläinkokeiden mukaan viilennyshoito on sitä tehokkaampaa, mitä nopeammin hapenpuutteelle altistumisen jälkeen se päästään aloittamaan (Sirimanne ym. 1996). Bostonissa (Yhdysvallat) tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin retrospektiivisesti muualla syntyneiden lasten kuljetuksen aikana tapahtuvan viilennyksen turvallisuutta. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että jo kuljetuksen aikana passiivisesti viilennetyt potilaat saavuttivat viilennyshoidon tavoitelämpötilan nopeammin kuin ne vastasyntyneet, jotka pidettiin aktiivisesti lämpiminä kuljetuksen aikana. Passiivisesti viilennetyillä vastasyntyneillä ei tullut kuljetuksen aikana viilennykseen liittyviä komplikaatiota (O'Reilly ym. 2013).

Yhdessä suurimmista viilennyshoidon vaikuttavuutta tutkineista kansainvälisistä monikeskustutkimuksista (TOBY, 2006) oli mukana Suomen yliopistosairaaloista OYS ja HYKS. Tutkimuksen jälkeen siinä käytetyt vastaanottokriteerit jäivät voimaan HYKS:aan. TOBY - tutkimuksessa oli mukana yhteensä 494 potilasta, joista 163 viilennettiin. Verrokkiryhmä (n=162) muodostettiin samoilla sisäänottokriteereillä, mutta vastasyntyneitä hoidettiin viilennyshoidon sijasta konservatiivisesti parhaan taidon mukaan. Viilennetyistä 42 kuoli ja 32 potilaalla todettiin vaikea vamma. Ei-viilennetyistä 44 kuoli ja 42:lla diagnosoitiin vaikea vamma. Viilennyshoitoa ei tutkimuksessa saatu korreloimaan vaikeavammaisuuteen tai kuolemaan ( $p=0,17$ ). Ero sen sijaan oli merkittävä ilman neurologista vammaa selvinneissä lapsissa, viilennyshoidetuista 71 vs. kontrolliryhmän 45 lasta ( $p=0,003$ ). Myös CP-vamman esiintyvyydessä oli selvä tilastollinen ero, viilennyshoidetuista 33 vs. kontrolliryhmän 48 lasta ( $p=0,03$ ) (Azzopardi ym. 2009).

Nykyisin saatavilla on jo ensimmäisten suurten tutkimusten pitkäaikaistuloksia (Shankaran ym. 2005, Gluckman ym. 2005), joiden viilennetyt lapset ovat nyt iältään 6-7 vuotta (Shankaran 2012a, Guillet ym. 2012). Shankaranin tutkimusryhmän tekemässä pitkäaikaisanalyysissä vastasyntyneinä viilennetyistä lapsista 47 % menehtyi tai jäi älykkyydosamäärässä alle 70:n, kun vastaava osuus kontrolliryhmässä oli 62 % ( $p=0,06$ ). Tilastollinen korrelaatio ryhmien välille saatiin, kun muutettiin päätepidettä laskemalla älykkyydosamäärän rajaa alle 55:n. Tällöin viilennetyistä lapsista menehtyi tai jäi alle 55 älykkyydosamäärän 40 % ja verrokkiryhmässä 60 % ( $p = 0,03$ ). Viilennyshoidon voitiin myös todeta parantavan eloonjäämisennustetta ( $p=0,04$ ). Shankaran (2012a) pitkäaikaistulosten mukaan viilennyshoito vähentää asfyktisina syntyneiden lasten kuolleisuutta lisäämättä heidän riskiään vammaisuuteen. CoolCap-tutkimusryhmän pitkäaikaiseurantaan perustuneen tutkimuksen mukaan vastasyntyneinä viilennyshoidettujen lasten toiminnallinen kapasiteetti kouluiässä 7-8 -vuotiaina korreloi aiemmin 18 kuukauden iässä tehtyyn neurologiseen arvioon (Guillet ym. 2012).

Keinoihin, joilla pyritään ennustamaan viilennyshoidettujen vastasyntyneiden neurologista kehitystä jo varhaisessa vaiheessa, on viime aikoina kiinnitetty huomiota. Gluckmanin (2005) mukaan kuolleisuus on suurempi lapsilla, joiden aEEG on selvästi poikkeava. Muutamista alkuperäisistä viilennyshoidon vaikuttavuustutkimuksista (Azzopardi ym. 2009, Shankaran ym. 2005) on tehty osa-analyysejä tutkimuksessa olleiden vastasyntyneiden päiden magneettikuvien ja neurologisen ennusteen korrelaatiosta. Tutkimuksissa on kehitetty erilaisia MRI-kuvien analysointitapoja, jotka perustuvat

tunnettuihin hapenpuutteen ja iskemian aiheuttamiin muutoksiin aivoissa. Ensimmäisten analyysien mukaan MRI-kuvien luokittelun avulla voitaisiin arvioida vastasyntyneen riskiä vammaisuuteen tai kuolemaan jo varhaisessa vaiheessa lapsen ollessa muutaman viikon vanha (Shankaran ym. 2012b, Rutherford M 2010).

Kesäkuussa 2012 julkaistiin takautuva tutkimus HYKS:ssa vuosina 2007–2010 syntyneistä viilennushoitoa saaneista vastasyntyneistä. Viilennushoidettuja lapsia oli 61, joista 60:lla oli syntymäasfyksia. Lapsista 39 % oli syntynyt HYKS:n naistenlinikalla ja 61 % muissa HUS:n sairaaloissa. Lievä HIE diagnosoitiin 12 %:lla vastasyntyneistä, kun taas keskivaikea HIE oli 53 % ja vaikea 35 %. Viilennushoito aloitettiin keskimäärin 3-4 tunnin iässä ja sen kesto oli 72 tuntia. Kahden vuoden ikäisiä lapsia oli tutkimusajankohtana 29, ja heistä 48 %:lla neurologinen kehitys oli normaalia. Lapsista 34 %:lla todettiin kahden vuoden seuranta-ikään mennessä lievä ja 17 %:lla selvä neurologinen vamma (Tommiska ja Metsäranta 2012).

Kun viilennushoito tutkitusti vaikuttaa myönteisesti syntymäasfyksiasta kärsivien vastasyntyneiden pitkäaikaiseen neurologiseen ennusteeseen, on pohdittu, voisiko viilennushoidon käyttöindikaatioita laajentaa. Iso-Britanniassa tehdyssä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin, voitaisiinko ECMO-hoitoon valikoituvien vastasyntyneiden lähtökohtaisesti huonoa neurologista ennustetta parantaa laskemalla interventoryhmän potilaiden lämpötilaa 34 celsiusasteeseen ensimmäisten 48–72 tunnin aikana. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan saatu tilastollista merkitsevyyttä neurologiseen ennusteeseen ryhmien välille (Field D 2013). Tutkimus osaltaan vahvistaa tämänhetkistä käsitystä siitä, että viilennushoidon vaikuttavuus tutkittujen perinataaliasfyksiasta kärsineiden vastasyntyneiden ennusteeseen perustuu nimenomaan asfyksian pohjalta kehittyneen HIE:n tautiprosessin lieventämiseen.

## **2. TUTKIMUSMETODI**



## 2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen aineisto käsittää kaikki ne vastasyntyneet, joita on viilennyshoidettu TAYS:n vastasyntyneiden teho-osastolla. Aineistoa varten tehtiin Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietokannasta poiminta, jossa haettiin kaikki aikavälillä 01/2005 -12/2012 syntyneet täysiaikaiset lapset, joilla oli diagnoosi ”P21.0 Vaikea syntymäasfyksia”. Tällä hakumenetelmällä jäi puuttumaan useita viilennyshoidettuja vastasyntyneitä, joten aineistoa täydennettiin etsimällä loput viilennyshoitoa saaneet lapset vastasyntyneiden teho-osaston päiväkirjamerkinnöistä. Verrokkiryhmä muodostettiin potilastietokannasta tehdyn poiminnan mukaan niin, että kullekin viilennyshoidetulle lapselle otettiin verrokkiksi mahdollisimman samaan aikaan syntynyt vaikeasta asfyksiasta kärsinyt lapsi, jota ei tehohoidon aikana viilennetty. Kaksi viilennyshoidettua lasta olivat hieman ennenaikaisia (35+6 ja 36+2 rv). Myös nämä potilaat haluttiin sisällyttää tutkimusaineistoon ja heille etsittiin vastasyntyneiden teho-osaston päiväkirjamerkinnöistä omat verrokkit, joiden hoitoajankohta ja synnytyksen raskausviikot pyrittiin vakioimaan suhteessa viilennyshoidettuihin.

Tiedot äidin raskauden ja synnytyksen kulusta kerättiin iPana-tietojärjestelmästä niiden potilaiden osalta, joiden synnytyssairaala oli TAYS. Tiedot muissa sairaaloissa synnyttäneiden raskauden kulusta kerättiin Miranda-potilastietojärjestelmästä ja keskussairaaloista luovutetuista vastasyntyneiden potilastietopapereista. Äidin raskaus luokiteltiin normaaliksi tai poikkeavaksi sen mukaan, oliko hänellä raskauden kulkuun vaikuttavia perussairauksia, säännöllisessä käytössä olevia lääkityksiä tai raskauskomplikaatioita (gestaatioidiabetes, pre-eklampsia). Myös perätila luettiin normaalin synnytyksen etenemiseen vaikuttavaksi tekijäksi, joten myös perätilaraskaudet luokiteltiin poikkeaviksi (taulukko 1).

Vastasyntyneen lapsen osalta kerättiin tiedot sukupuolesta, syntymämitoista, annetuista Apgar-pisteistä ja synnytyksen jälkeisistä virvoittelu- ja elvytystoimenpiteistä (taulukko 2). Osastohoidon aikana tehdyistä tutkimuksista kerättiin tiedot pään ultraäänitutkimuksesta, aivosähkökäyrästä ja pään magneettikuvauksesta (taulukko 5). Pään ultraäänikuvauksen lausunnoista etsittiin tiedot pään sisäisistä vuodoista, turvotuksesta tai vahvakaikuisuudesta. Aivosähkökäyrät luokiteltiin normaaleiksi, lievästi

poikkeaviksi tai selvästi poikkeaviksi kliinisen fysiologin antaman lausunnon perusteella. Lievästi poikkeaviksi arvioitiin EEG-käyrät, joissa oli kohtauksittaista purkauksellista toimintaa tai hieman pientynyt taajuus. Selvästi poikkeaviksi luettiin jatkuvaa purkauksellista toimintaa sekä isoelektriset tai burst-suppressiota sisältävät aivosähkökäyrät. Pään magneettikuvaus arvioitiin radiologin lausunnon perusteella. Kaikkien vastasyntyneiden hypoksis-iskeemisen enkefalopatian (HIE) luokka pyrittiin arvioimaan.

Laboratoriotulokset kerättiin Tamlab-tietojärjestelmästä. Napa-arterian pH:n ja emäsylijäämän lisäksi kerättiin tiedot ensimmäisistä, noin tunnin iässä otetuista astrup-näytteistä (taulukko 2). Tulehdus- ja kudostuhomarkkeri CRP:n arvoiksi kerättiin vasta noin vuorokauden ikää vastaavat arvot kyseiselle proteiinille ominaisen hitaan nousunopeuden vuoksi. Laboratoriotulosten S100, laktaatti, ALAT, krea, ja TnT arvot valittiin mahdollisimman pian syntymän ja asfyksiatilanteen jälkeen mitatut (taulukko 3).

Tutkittava potilasryhmä oli viilennyshoidettavana voimassa olevan hoitosuosituksen mukaan vastasyntyneiden teho-osastolla. Tiedot viilennyshoidosta kerättiin teho-osastolla käytössä olevasta Clinisoft-tietojärjestelmästä palautusympäristöjen avulla. Viilennyshoittoon liittyen kerättiin tiedot viilennyksen alkuaikankohdasta (potilaan ikä aloitushetkellä), ensimmäisestä hoidon alussa monitoroidusta rektaalilämpötilasta, viilennyshoidon kestosta sekä viimeisestä kirjatusta rektaalisesta lämpötilasta ennen lämmityksen aloittamista (vastaten hoidon aikaista keskimääräistä lämpötilaa) (taulukko 4).

Seurantatiedot kerättiin niistä yliopisto- tai keskussairaaloista, joissa viilennyshoidetun lapsen neurologisen kehityksen kontrollikäynnit oli järjestetty (taulukko 6). Tavoitteena oli arvioida lapsuusiän kehityksen poikkeavuudet 24 kuukauden iässä. Viilennyshoidettujen ryhmästä 11 vastasyntynyttä eli 69 % eloonjääneistä lapsista olivat ehtineet tietojen keräämisen hetkellä 24 kuukauden ikään. Kehitys määriteltiin iänmukaiseksi, mikäli kasvu ja kehitys vastasivat ikää eikä lapsella ollut poikkeavia neurologisia oireita. Lievästi poikkeavaksi kehitys luokiteltiin, jos statuksessa oli havaittavissa motorinen puoliero tai kehitysviive, lievä hypotonia, lisääntynyt lihasjänteys, karsastus tai puheen kehityksen viivästymä. Kehitys arvioitiin selvästi poikkeavaksi, kun potilaalla oli useita edellä mainituista lievistä kehityksen poikkeamista tai selvästi poikkeava lihasjänteys, CP-oireyhtymä, selvä motorinen kehityksen viive tai vaikeahoitoinen epilepsia (Tommiska ja Metsäranta 2012).

Mikäli lapsen neurologinen kehitys todettiin erikoissairaanhoidon kontroleissa normaaliksi ja siirrettiin alle 24 kuukauden iässä oman terveyskeskuksen neuvolaan, tehtiin oletus, että kehitys on neuvolan ikäkausitarkastuksissa edennyt normaalina. Näiden lasten seurantatiedot sisällytettiin mukaan seuranta-aikaa koskeviin analyysihin. Analyyseistä jätettiin pois kaksi selvästi alle 24 kuukauden ikäistä lasta, joiden neurologinen kehitys poikkesi selvästi. Lapset olivat 6 ja 14 kuukauden ikäisiä, eikä tämän hetkisten neurologisten oireiden perusteella katsottu voitavan arvioida heidän kehittymistään.

## **2.2 Tilastolliset menetelmät**

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmalla. Luokiteltavien muuttujien osalta käytettiin  $\chi^2$  ja Fisherin testiä. Jatkuville muuttujille käytettiin T-testiä ja Mann-Whitneyn testiä soveltuvien osin. Analyyseissä arvon 0.05 alittava p-arvo tulkittiin merkitseväksi.

## **3. TULOKSET**

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettiin vastasyntyneiden teho-osastolla vuosina 2008–2013 yhteensä 25 vastasyntynyttä. Viilennyshoidetuista lapsista 64 % syntyi Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueen keskussairaaloissa ja 36 % TAYS:ssa. Äitien iässä ja raskauden kestossa ei ollut ryhmien välistä eroa, kuten ei myöskään monisikiöraskauksien osuudessa (taulukko 1). Tutkimuksen ryhmien välillä ei odotetusti ollut sukupuolen osalta eroa. Lasten perustiedot ja annetut elvytystoimet syntymän jälkeen on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 1. Äidin raskauden ja synnytyksen perustiedot.

| Ominaisuudet                            | Viilennyshoidetut, n=25<br>n/kokonais n (%) | Vertailuryhmä, n=25<br>n/kokonais n (%) | p-arvo |
|---|---|---|--------|
| Äidin ikä, keskiarvo $\pm$ SD (vuosina) | 28,1/24 $\pm$ 4,7                           | 29,6/25 $\pm$ 5,7                       | 0.31   |
| Ensisynnyttäjä, n(%)                    | 15/25 (60 %)                                | 22/25 (88 %)                            | 0.05   |
| Monisikiöisyys, n(%)                    | 1/25 (4 %)                                  | 1/25 (4 %)                              | 0.76   |
| Raskauskomplikaatiot, n(%)              |   |   |        |
| Diabetes                                | 1/25 (4 %)                                  | 5/25 (20 %)                             | 0.10   |
| Pre-eklampsia                           | 2/25 (8 %)                                  | 5/25 (20 %)                             | 0.42   |
| Raskaushepatoosi                        | 1/25 (4 %)                                  | 0/25                                    | 1.00   |
| Äidillä perussairaus                    | 7/25 (28 %)                                 | 14/25 (56 %)                            | 0.09   |
| Äidillä säännöllinen lääkitys           | 4/25 (16 %)                                 | 10/25 (40 %)                            | 0.06   |
| Normaali raskaus                        | 18/25 (72 %)                                | 10/25 (40 %)                            | 0.02   |
| Äiti GBS-positiivinen                   | 2/7 (29 %)                                  | 3/14 (21 %)                             | 1.00   |
| Synnytyskomplikaatiot, n(%)             |   |   |        |
| Napanuoraprolapsi                       | 2/25 (8 %)                                  | 1/25 (4 %)                              | 1.00   |
| Hartiadystokia                          | 1/25 (4 %)                                  | 0/25                                    | 1.00   |
| Kohturuptuura tai ablaatio              | 5/25 (20 %)                                 | 0/25                                    | 0.05   |
| Äidin lämmön nousu                      | 4/19 (21 %)                                 | 6/24 (25 %)                             | 0.72   |
| Antibioottihoito synnytyksessä          | 5/19 (26 %)                                 | 7/24 (29 %)                             | 0.84   |
| Muutoksia KTG:ssä                       | 14/20 (70 %)                                | 13/25 (52 %)                            | 0.11   |
| Non-elektiivinen sektio                 |   |   |        |
| Kiireellinen sektio                     | 3/25 (12 %)                                 | 8/25 (32 %)                             | 0.09   |
| Hätäsektio                              | 8/25 (32 %)                                 | 3/25 (12 %)                             | 0.09   |
| Imukuppi                                | 4/25 (16 %)                                 | 1/25 (4 %)                              | 0.19   |
| Lapsiveden laatu, n(%)                  |   |   |        |
| Tavallinen                              | 11/21 (53 %)                                | 13/25 (52 %)                            | 0.98   |
| Vihreä                                  | 7/21 (33 %)                                 | 11/25 (44 %)                            | 0.46   |
| Verinen                                 | 3/21 (14 %)                                 | 1/25 (4 %)                              | 0.32   |

Ryhmien välille saatiin oletetusti merkitseviä eroja niiden muuttujien osalta, joita käytetään viilennyshoitoon valitsemisen kriteereinä (Apgar-pisteet, napa-arterian happamuus). Kymmenen minuutin iässä ventilaatitukea tarvitse viilennyshoidettujen ryhmässä huomattavasti suurempi osa lapsista kuin verrokkiryhmässä (taulukko 2). Kymmenen minuutin iässä viilennyshoidettujen ryhmässä arvioitiin kliinisesti Apgar-pisteiden olevan 6 tai alle jopa 24 vastasyntyneellä (96 %).

Taulukko 2. Lasten perustiedot ja elvytystoimet

| Ominaisuudet                                  | n  | Viilennushoidetut    | n  | Vertailuryhmä     | p-arvo |
|---|----|----------------------|----|-------------------|--------|
| Miessukupuoli, n(%)                           | 25 | 11 (44 %)            | 25 | 15 (60 %)         | 0.26   |
| Raskausviikot, keskiarvo $\pm$ SD (viikoissa) | 25 | 39+6 $\pm$ 1+6       | 25 | 40+0 $\pm$ 1+4    | 0.99   |
| Outborn, n(%)                                 | 25 | 16 (64 %)            |    | 0                 |        |
| Apgar-pisteet, mediaani (vaihteluväli)        |    |                      |    |                   |        |
| 1 min   | 25 | 1 (0-7)              | 25 | 2 (1-8)           | 0.01   |
| 0-3   | 25 | 22 (88 %)            | 25 | 18 (72 %)         | 0.16   |
| 4-6   | 25 | 2 (8 %)              | 25 | 4 (16 %)          | 0.67   |
| >6  | 25 | 1 (4 %)              | 25 | 3 (12 %)          | 0.61   |
| 5 min   | 25 | 2 (0-9)              | 25 | 3 (1-9)           | 0.08   |
| 0-3   | 25 | 17 (68 %)            | 25 | 15 (60 %)         | 0.56   |
| 4-6   | 25 | 7 (28 %)             | 25 | 6 (24 %)          | 0.75   |
| >6  | 25 | 1 (4 %)              | 25 | 4 (16 %)          | 0.35   |
| 10 min  | 22 | 3,5 (0-8)            | 10 | 5,5 (2-8)         | 0.01   |
| Syntymämitat, keskiarvo $\pm$ SD              |    |                      |    |                   |        |
| Paino <i>g</i>                                | 23 | 3419 $\pm$ 554       | 25 | 3440 $\pm$ 499    | 0.89   |
| Pituus, <i>cm</i>                             | 16 | 50,8 $\pm$ 2,5       | 24 | 51,7 $\pm$ 1,7    | 0.24   |
| Pään ympäryys, <i>cm</i>                      | 12 | 34,2 $\pm$ 1,7       | 23 | 35,3 $\pm$ 1,7    | 0.08   |
| Intubaatio synnytyssalissa, n(%)              | 25 | 19 (76 %)            | 25 | 16 (64 %)         | 0.33   |
| Paineluelvytyksen tarve, n(%)                 | 25 | 15 (60 %)            | 25 | 2 (8 %)           | 0.00   |
| Ventilaation tarve 10 min iässä               | 25 | 20 (80 %)            | 25 | 12 (48 %)         | 0.02   |
| Elvytysadrenaliinin tarve                     |    | 8 (32 %)             | 25 | 0                 | 0.001  |
| Elvytystilanteessa Ringer-boluksia            | 24 | 11 (46 %)            | 22 | 2 (9 %)           | 0.006  |
| Elvytystilanteessa hätäverta                  | 23 | 2 (9 %)              | 23 | 1 (4 %)           | 1.00   |
| Napa-arterian, mediaani (vaihteluväli)        |    |                      |    |                   |        |
| pH  | 21 | 6,99 (6,55 -7,28)    | 21 | 7,12 (6,91 -7,35) | 0.003  |
| pH alle 7,05, n (%)                           | 21 | 11 (53 %)            | 21 | 3 (14 %)          | 0.00   |
| Happo-emäsylijäämä (BE)                       | 20 | -13,5 (-22,8-1,3)    | 25 | -6,5 (-13,9-1,5)  | 0.002  |
| Ensimmäinen astrup, mediaani (vaihteluväli)   |    |                      |    |                   |        |
| pH  | 25 | 6,98 (6,46 -7,42)    | 25 | 7,35 (6,97 -7,44) | 0.00   |
| Happo-emäsylijäämä (BE)                       | 21 | -17,7 (-30,9-(-5,8)) | 25 | -3,4 (-19,3-2,5)  | 0.00   |
| HIE-luokka, n(%)                              |    |                      | 2  |                   |        |
| Lievä (luokka I)                              | 25 | 5 (20 %)             | 25 | 0                 | 1.00   |
| Kohtalainen (luokka II)                       | 25 | 8 (32 %)             | 25 | 1 (50 %)          | 1.00   |
| Vaikea (luokka III)                           | 25 | 12 (48 %)            | 25 | 1 (50 %)          | 1.00   |

Vastasyntyneiden teho-osastolla respiraattorihoitoa tarvitsi vastasyntyneiden ryhmässä 19 lasta (76 %), kun verrokkiryhmässä respiraattorihoitoa tarvitsevia vastasyntyneitä oli vain kahdeksan (32 %). Heidän

lisäkseen yhteensä yhdeksän vastasyntynyttä tarvitsivat osastolla hengitystukea nasaalisella ylipaineella. Näitä lapsia oli viilennyshoidettujen ryhmässä kolme (12 %) ja verrokkiryhmässä kuusi (24 %).

Taulukko 3. Vastasyntyneiden laboratorioarvoja teho-osaston hoitojakson aikana.

| Laboratoriotulos         | Viilennyshoidetut<br>n / kokonais n (%) | Vertailuryhmä<br>n / kokonais n (%) | p-arvo |
|--------------------------|---|-------------------------------------|--------|
| CRP yli 10 mg/l          | 7/25 (28 %)                             | 6/25 (24 %)                         | 1.00   |
| laktaatti yli 2,2 mmol/l | 20/22 91 %                              | 14/20 (70 %)                        | 0.12   |
| S100 yli 1,00 µg/l       | 15/22 (68 %)                            | 7/15 (47 %)                         | 0.19   |
| krea yli 98 µmol/l       | 6/22 (27 %)                             | 3/11 (27 %)                         | 1.00   |
| ALAT yli 40 U/l          | 12/22 (55 %)                            | 4/14 (29 %)                         | 0.13   |
| TnT yli 100 ng/l         | 18/21 (86 %)                            | 7/14 (50 %)                         | 0.05   |

Viilennyshoidon toteutus on kuvattu taulukossa 4. Viilennyshoidon kesto oli keskimäärin 60 tuntia. Kaikkien eloonjääneiden vastasyntyneiden kohdalla viilennyshoidon 72 tunnin kestotavoite täyttyi. Yhden lapsen kohdalla viilennyshoito jatkui 96 tuntiin asti ulkomaalaisessa sairaalassa toteutetun ECMO-hoidon vuoksi. Alle kolmen vuorokauden iässä menehtyneillä vastasyntyneillä viilennyshoito kesti yleensä saattohoitopäätökseen asti ja tehohoito purettiin muutama tunti ennen kuolinhetkeä. Viilennyshoidon aikana menehtyneillä vastasyntyneillä keskimääräinen viilennyshoidon toteutunut kesto oli 35 tuntia. TAYS:ssa syntyneistä viilennyshoidetuista vastasyntyneistä kuoli neljä (44 %) ja muissa sairaaloissa syntyneistä viisi (31 %), ( $p = 0.67$ ).

Taulukko 4. Viilennyshoito sekä koko otoksessa että eriteltynä TAYS:ssa ja muissa sairaaloissa syntyneisiin lapsiin. Tilastollinen analyysi on tehty muissa sairaaloissa ja yliopistosairaalassa syntyneiden lapsien välillä.

| Viilennyshoidon ominaisuudet   | Viilennyshoidetut,<br>n=25 | TAYS:ssa syntyneet,<br>n=9 | Muulla syntyneet,<br>n=16 | p-arvo |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Viilennys aloitettu (h ± SD)   | 5,4 ± 3,2                  | 3,5 ± 2,6                  | 6,7 ± 3,0                 | 0.02   |
| Hoidon alkulämpötila (°C ± SD) | 34,3 ± 1,9                 | 35,8 ± 1,56                | 33,6 ± 1,66               | 0.01   |
| T rec hoidon lopussa (°C ± SD) | 33,3 ± 0,4                 | 33,2 ± 0,4                 | 33,4 ± 0,4                | 0.40   |
| Viilennyshoidon kesto (h ± SD) | 60 ± 22                    | 63 ± 24                    | 59 ± 22                   | 0.80   |

Tässä tutkimuksessa keskimääräiseksi viilennyshoidon aikaiseksi lämpötilaksi (33,3 °C) sovellettiin vastasyntyneen kehon ydinlämpötilaa hoidon lopussa ennen viilennyksen purkamisen aloittamista (taulukko 4). Kehon lämpötilan määrittäminen viilennyshoidon alussa oli jälkikäteen vaikeaa useasta eri syystä. Aloituslämpötilaksi oli usein kirjattu viilennyshoidon aloituksen jälkeen otettu ensimmäinen lämpötila. Jos aineistosta poistettiin nämä todennäköisesti viilennyshoidon aikana otetut arvot, saatiin keskimääräiseksi aloituslämpötilaksi 35,1 °C (n = 10). Kaikista kirjatusta aloituslämpötiloista keskiarvoksi saatiin 34,2 °C (n = 25). Muissa sairaaloissa syntyneiden lasten viilennyshoidon aloituslämpötila oli matalampi 33,6 °C kuin TAYS:ssa syntyneiden lasten 35,8 °C (p = 0.01), mutta tämä todennäköisimmin aiheutuu mainittujen kirjausvirheiden lisäksi muissa sairaaloissa syntyneiden passiivisesta viilentämisestä jo kuljetusmatkan aikana. Vaikka virallinen viilennyshoito alkaa vasta yliopistosairaalan teho-osastolla, passiivinen viilennys matkan aikana laskee vastasyntyneen ydinlämpötilaa tehokkaasti ja kompensoi näin tilastollista eroa viilennyksen aloitusiässä keskus- ja yliopistosairaloissa syntyneiden välillä.

Kaikista viilennyshoidetuista vastasyntyneistä arvioitiin aiemmin mainittujen kriteerien mukaan hypoksis-iskeemisen enkefalopatian vaikeusaste (taulukko 2). Viilennyshoidettujen ryhmässä vaikeasta hypoksis-iskeemisestä enkefalopatiasta kärsivistä vastasyntyneistä 72 % menehtyi 24 kuukauden seuranta-ajan aikana. Vastaavat luvut keskivaikeassa HIE:ssä ja lievässä HIE:ssä olivat 20 ja 0 %, joten hapenpuutteen aiheuttaman hypoksis-iskeemisen aivovaurion vaikeusaste näyttäisi korreloivan kuolleisuuden kanssa (Fisherin testi, p = 0.003).

Hypoksis-iskeemisen enkefalopatian vaikeusasteen arvioinnissa käytetään kliinisen statuksen lisäksi usein aivosähkökäyrää, useimmiten jatkuvana (aEEG). Lähes kaikilta viilennyshoidetuilta lapsilta (n = 23) otettiin osastohoitojakson aikana aivosähkökäyrä (taulukko 5). Eloonjääneistä vastasyntyneistä niillä, joiden EEG tulkittiin normaaliksi, voitiin havaita jotain vammaisuutta yhdellä (50 %). Lapsilla, joiden EEG oli selvästi poikkeava osastohoidon aikana, havaittiin jonkinasteista vammaisuutta 40 %:lla (p = 0.41). Niistä lapsista, joiden EEG oli selvästi poikkeava, seurannassa kuoli tai vammautui 76 % (p = 0.02).

Taulukko 5. Vastasyntyneiden aivosähkökäyrän (EEG) ja kuvantamistutkimusten tulokset.

|                                     | <b>Viilennyshoidetut, n=23</b> | <b>Vertailuryhmä, n=2</b>  | <b>p-arvo</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------|
| EEG-löydös                          |                                |                            |               |
| normaali n, (%)                     | 2 (9 %)                        | 0                          | 1.00          |
| lievästi poikkeava n, (%)           | 8 (35 %)                       | 1 (50 %)                   | 1.00          |
| selvästi poikkeava n, (%)           | 13 (56 %)                      | 1 (50 %)                   | 1.00          |
| Pään UÄ-tutkimuksen löydös          | <b>Viilennyshoidetut, n=25</b> | <b>Vertailuryhmä, n=17</b> |               |
| normaali n, (%)                     | 13 (52 %)                      | 12 (71 %)                  | 0.23          |
| rakenteelliset poikkeavuudet n, (%) | 3 (12 %)                       | 0                          | 0.26          |
| vuotoa n, (%)                       | 0                              | 0                          |               |
| vahvakaikuisuutta n, (%)            | 9 (36 %)                       | 5 (29 %)                   | 0.66          |
| MRI-löydös                          | <b>Viilennyshoidetut, n=15</b> | <b>Vertailuryhmä, n=2</b>  |               |
| normaali n, (%)                     | 11 (73 %)                      | 1 (50 %)                   | 0.52          |
| vuoto n, (%)                        | 1 (7 %)                        | 0                          | 1.00          |
| iskeeminen n, (%)                   | 3 (20 %)                       | 1 (50 %)                   | 0.43          |
| vuoto tai iskeeminen                | 4 (27 %)                       | 2 (100 %)                  | 0.52          |
| subduraalihakematooma               | 6 (40 %)                       | 1 (50 %)                   | 1.00          |

Aivosähkökäyrän monitoroinnin lisäksi lähes kaikille (n = 42) aineiston vastasyntyneille tehtiin jokin pään kuvantamistutkimus (taulukko 5). Pään ultraäänitutkimus tehtiin kaikille viilennyshoidossa oleville vastasyntyneille ja kontrolliryhmän lapsista 68 %:lle. Pään magneettitutkimus tehtiin 15 viilennyshoidetulle vastasyntyneelle, ja useimmiten kuvantamisajankohta oli muutama kuukausi kotiutumisen jälkeen. Viilennyshoidetuista lapista 73 %:lla kuvantamistulos oli normaali. Selvästi iskeeminen MRI-tutkimuksen kuvantamislöydös oli radiologin lausumana viilennyshoidetuista kolmella lapsella (20 %). Näillä lapsilla kahdella oli radiologin lausunnon mukaan laaja-alaiseen hypoksis-iskeemiseen enkefalopatiaan sopivat muutokset ja yhdellä vasemmalla puolella parasagittaalisesti iskeemisiä muutoksia. Lisäksi yhden verrokkiryhmän lapsen pään MRI-tutkimuksen tulos lausuttiin laaja-alaiseen hypoksis-iskeemiseen enkefalopatiaan sopivaksi. Kaikkien niiden lasten MRI oli poikkeava, joiden kehitys voitiin arvioida lievästi tai selvästi poikkeavaksi (p = 0.42).

Pään kuvantamistutkimuksissa nähdään vain aivojen parenkyymin rakenteissa jo tapahtuneet muutokset tietyin rajoituksin, mutta neurologisten kohtausoireiden voidaan ajatella kuvastavan sen hetkistä tilannetta keskushermoston toiminnassa. Viilennyshoidettujen ryhmässä kohtausoiretta esiintyi 19 (76 %) vastasyntyneellä, kun verrokkiryhmässä neurologisia kohtauksia voitiin kliinisesti todeta



vain kahdella (8 %) ( $p = 0.00$ ). Kohtausoireita oli seurannassa menehtyneistä lapsista seitsemällä (70 %) ja eloonjääneistä lapsista 12 (32 %), joten viilennysshoidon aikaiset kohtausoireet korreloivat merkitsevästi menehtymisen kanssa (Fisherin testi,  $p = 0.036$ ).

Niistä lapsista, joiden 24 kuukauden neurologisen kehityksen seurantatiedot voitiin ottaa mukaan analyysiin ( $n=48$ ), menehtyi viilennysshoidetuista vastasyntyneistä yhdeksän (39 %) ja verrokkiryhmän lapsista yksi (4 %), ( $p = 0.005$ ). Suurin osa menehtyneistä viilennysshoidetuista lapsista kuoli jo viilennysshoidon aikana vastasyntyneiden teho-osastolla (taulukko 6). Eloojääneistä lapsista erityyppistä vammaisuutta esiintyi 29 %:lla viilennysshoidetuista, mutta verrokkiryhmän eloonjääneistä lapsista ( $n = 24$ ) yhdelläkään lapsella ei todettu kehityksessä neurologista poikkeavuutta 24 kuukauden kuluttua ( $p = 0.01$ ) (taulukko 6). Viilennysshoidettujen ryhmässä oli useampi lapsi, joiden kehityksessä voitiin havaita useita edellä mainittuja neonataaliasfyksian aiheuttamia komplikaatioita. Kuitenkin lapsista suuren osan kehitys todettiin neurologisessa seurannassa täysin ikätasoiseksi, 71 % vs. 96 % ( $p = 0.15$ ) (taulukko 6). Eloojääneistä lapsista oli elossa 24 kk iässä ilman kehityksessä todettavaa poikkeamaa 12 lasta (48 %) ja verrokkiryhmän lapsista 24 lasta (96 %), (Fisherin testi  $p$ -arvo 0.036).

Taulukko 6. Lasten seurantatiedot 24 kk:n iässä.

| Ominaisuudet         | Viilennysshoidetut, $n=23$<br>n / kokonais n (%) | Vertailuryhmä, $n=25$<br>n / kokonais n (%) | p-arvo |
|----------------------|--|---|--------|
| Menehtynyt           | 9/23 (39 %)                                      | 1/25 (4 %)                                  | 0.005  |
| Kuolinikä alle 72 h  | 8/9 (89 %)                                       | 0/1 (0 %)                                   | 0.05   |
| Neurologinen kehitys |  |   |        |
| Normaali             | 10/14 (71 %)                                     | 24/24 (100 %)                               | 0.15   |
| Lievästi poikkeava   | 1/14 (7 %)                                       | 0/24 (0 %)                                  | 0.37   |
| Selvästi poikkeava   | 3/14 (21 %)                                      | 0/24 (0 %)                                  | 0.04   |
| Jotain vammaisuutta  | 4/14 (29 %)                                      | 0/24 (0 %)                                  | 0.01   |
| CP-vamma             | 1/14 (7 %)                                       | 0/24 (0 %)                                  | 0.37   |
| Näköhaitta           | 0/14 (0 %)                                       | 0/24 (0 %)                                  | 1.00   |
| Kuulohaitta          | 1/14 (7 %)                                       | 0/24 (0 %)                                  | 0.37   |
| Epilepsia            | 2/14 (14 %)                                      | 0/24 (0 %)                                  | 0.13   |
| Fysioterapian tarve  | 4/14 (29 %)                                      | 0/24 (0 %)                                  | 0.01   |

Viilennysshoidon ulkopuolelle oli klinisen arvion mukaan jätetty yksi verrokkiryhmän vastasyntynyt, joka syntyi niukkavaihteluisen KTG-käyrän vuoksi kiireellisellä sektiolla. Viilennysshoidon kriteerit

eivät hoitavan lääkärin arvion mukaan täyttyneet, joten potilas rajattiin sen ulkopuolelle. Osastojakson aikana kehittyi kuitenkin hypoksis-iskeemiselle enkefalopatialle tyypillisiä piirteitä ja EEG lausuttiin selvästi poikkeavaksi. Tehdyssä MRI-lausunnossa oli laaja-alaiseen HIE:n sopivat muutokset. Lapsen kehitys oli seurannassa selvästi poikkeavaa, kunnes hän 4 kk ikäisenä menehtyi RSV-pneumoniaan.

## 4. POHDINTA

Käytettävissä olleen aineiston pieni otoskoko aiheuttaa rajoitteita tutkimustulosten yleistämiskelpoisuudessa sekä johtopäätöksien tekemisessä. Tutkimuksen useimmat tulokset ovat kuitenkin samansuuntaisia kansainvälisten, suuriin aineistoihin perustuvien tutkimusten tulosten kanssa. Synnytyksen aikaisen hapenpuutteen aikaansaamat aivovauriot ja niiden vaikeusaste korreloivat kuolleisuuden kanssa. Viilennyshoidon aikaisen EEG-rekisteröinnin selvät poikkeavuudet ennustavat poikkeavaa neurologista kehitystä. Tutkimuksessa tuli esiin myös tilastollinen korrelaatio viilennyshoidon aikana esiintyneiden kliinisten kohtausoireiden ja kuolleisuuden välillä. Käytännön kliinisessä työssä hoitava lääkäri voi jo viilennyshoidon aikana tarkentaa arvioidun HIE-luokan, kohtausoireiden ja aivosähkökäyrän perusteella ennustetta hoitohenkilökunnalle ja vastasyntyneen vanhemmille.

Kliinistä työtä retrospektiivisesti analysoivat tutkimusasetelmat asettavat tutkimustyölle omat haasteensa etenkin, kun tutkitaan akuuttilääketieteen ja tehohoidon potilaita. Hoitoa koskevat päätökset tehdään nopeasti saatavilla olevien tietojen perusteella ja kirjaukset ovat käytännön syistä usein puutteellisia. Vastasyntyneiden elvytys- tai virvoittelutapahtumaan liittyvät tiedot ovat niukat etenkin muissa sairaaloissa syntyneistä potilaista, mutta myös TAYS:ssa syntyneiden lasten kirjaukset ovat paikoitellen erittäin puutteellisia. Tämä vähensi entisestään käytettävissä olevan tiedon määrää. Myös teho-osaston tietojärjestelmään kirjatut tiedot viilennyshoidon toteuttamisesta ovat valitettavan epätarkkoja. Jatkossa olisikin varmasti hyvä kiinnittää huomiota sekä vastasyntyneen viilennyshoitoa edeltävän todellisen ydinlämpötilan että tarkan aloitus- ja lopetusajankohdan kirjaamiseen.

Viilennyshoidettujen ryhmään olivat käytännössä valikoituneet voimassa olevien sisäänottokriteerien mukaisesti ne lapset, joiden hapenpuute oli vaikeampaa tai palautuminen ohimenevästä syntymän aikaisesta asfyksiasta kesti pidempään. Viilennyshoidettujen ja verrokkiryhmän välillä oli jo lähtökohtaisesti selvä epäsuhta, ja useat ryhmien väliset erot olivat odotettavissa jo pelkästään tutkimusasetelman vuoksi. Tämä osaltaan selittänee, miksi eloonjääneistä lapsista viilennyshoidetuilla esiintyi enemmän vammaisuutta. Mielenkiintoista olisi selvittää, mitkä tekijät raskaudessa ja synnytyksessä ennustavat viilennyshoidon kriteerien täyttymistä syntymäasfyksiaa sairastavien vastasyntyneiden ryhmässä. Viilennyshoitoryhmän lapsista viidesosalla asfyksia oli johtunut istukan ablaatiosta ja kohturuptuurasta. Usein nämä ovat hätätilanteita, joissa on vain vähän aikaa toimia ja lapsen ennuste on pelastettavissa vain niissä tapauksissa, joissa ablaatio tai ruptuura tapahtuvat sairaalassa. Vaikka tämän tutkimuksen tulosten pohjalta suojaavien tai ennustetta huonontavien ominaisuuksien arvioiminen on mahdotonta pienen otoskoon vuoksi, synnytysten valvontaa ja hoitoa jälkikäteen tarkastelemalla voidaan joskus löytää tilanteita, joissa esimerkiksi hätäsektiopäätös olisi pitänyt tehdä aikaisemmin.

Päätöksen viilennyshoidon aloituksesta tekee viilennyshoidosta vastaava lääkäri eli käytännössä vastasyntyneiden teho-osaston osastonlääkäri tai päivystävä erikoislääkäri. Viilennyshoidon aloituspäätös tulee tehdä ennen kuin syntymästä on kulunut kuusi tuntia, joten päätös tehdään usein nopeasti ilman EEG-monitorointia muiden intensiivisten teho-hoitomuotojen viedessä hoitavan lääkärin huomiota. Tutkimuksessa käytetyn aineiston perusteella TAYS:ssa viilennyshoitoon valikoituneet lapset ovat ilmeisesti kuitenkin olleet juuri niitä syntymäasfyksiasta kärsineitä vastasyntyneitä, joilla oli edellytyksiä siitä hyötyä. Tutkimuksen pienessä verrokkiryhmässä oli vain yksi seurannassa menehtynyt viilennyshoidon ulkopuolelle jäänyt lapsi, jonka ennusteeseen viilennyshoito olisi voinut vaikuttaa. Aineistoon ei sisälly keskussairaaloissa asfyktisina syntyneitä ilman viilennyshoitoa hoidettuja vastasyntyneitä, joten ei tiedetä, olisiko heissä ollut viilennyshoidosta hyötyviä lapsia.

HYKS:n tutkimuksessa viilennyshoidetuista lapsista menehtyi hieman pienempi osuus (20 %) kuin tämän tutkimuksen aineiston viilennetyistä lapsista (39 %), vaikka sisäänottokriteerit viilennyshoitoon olivat samat. Toisaalta lähes puolet tämän tutkimuksen aineiston viilennyshoidetuista vastasyntyneistä

(48 %) sairastivat vaikeaa HIE:tä, kun HYKS:tä aineistossa vaikeaa HIE:tä arvioitiin sairastavan vain kolmasosan (35 %). HIE:n vaikeusaste korreloi molemmissa tutkimuksissa kuolleisuuden kanssa, joten tämä osaltaan selittää myös eroa kuolleisuudessa. HYKS:n tutkimuksessa 24 kuukauden ikään ehtineistä seurantatiedot olivat käytettävissä vain hieman yli puolista viilennyshoidetuista lapsista (63 %), kun tämän tutkimuksen analyysissä oli käytössä lähes kaikkien viilennyshoidettujen lasten seurantatiedot (92 %) 24 kuukauden iässä. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa viilennyshoidetuista lapsista kehitys oli 24 kuukauden iässä normaalia yli kahdella kolmasosalla (71 %), kun HYKS:n aineistossa oli neurologinen kehitys ilman poikkemaa vain puolilla lapsista (48%). Näin ollen myös vammaisuutta esiintyi tämän tutkimuksen viilennyshoidettujen lasten neurologisessa seurannassa vähemmän. Tämän tutkimuksen aineistosta tehdyssä analyysissä saatiin tilastollinen ero epänormaalin EEG:n ja poikkeavan neurologisen kehityksen välille, kun samaa ei HYKS:n aineistossa todettu. Samoin HYKS:n aineistosta tehdyissä analyysissä ei löytynyt tilastollista merkitsevyyttä viilennyshoidon aikana tapahtuvien kohtausoireiden ja kuolleisuuden välillä toisin kuin tämän tutkimuksen aineistossa.

Suomessa ei ole julkaistu tutkimuksia, joissa olisi vertailtu keskus- ja yliopistosairaaloissa syntyneiden lasten viilennyshoidon toteutumista tai kuolleisuutta. Yksi tämän tutkimuksen johtopäätös on, että eri sairaaloissa syntyneiden ja yliopistosairaalassa viilennyshoidettujen lasten ennuste ei eroa toisistaan. Käytössä olevaa toimintamallia viilennyshoidon keskittämisestä koko Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin keskus- ja aluesairaaloista Tampereen yliopistolliseen sairaalaan voidaan siis pitää jatkossakin perusteltuna.

## 5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Asfyksian aiheuttaman neurologisen vaurion aste ja osastojakson aikana esiintyneet kohtausoireet korreloivat menehtymisen todennäköisyyteen. Viilennyshoidon aikana otetun EEG:n poikkeavuudet ennustivat poikkeavaa neurologista kehitystä. Eloonjääneillä lapsilla vammaisuutta esiintyi enemmän

viilennysoidettujen ryhmässä, mutta 71 % viilennysoidetuista eloon jääneistä oli kehittynyt normaalisti 24 kuukauden iässä.

## 6. LÄHTEET

Azzopardi D, Strohm E, Edwards A, ym. For the TOBY study group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.

Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D, ym. on behalf of the CoolCap Study group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.

Guillet R, Edwards A, Thorensen M ym on behalf of the CoolCap Trial Group, Seven- to eight year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatric Research* 2012 71, 205-209

Gunn AJ, Gunn TR. The pharmacology of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early hum Dev* 1998;53:19-35

Field D; NEST Study Collaborative Group, Neonatal ECMO Study of Temperature (NEST): A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2013 Nov;132(5):e1247-56

Jakobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4);(CD003311)

Jacobs S, Morley C, Inder T, ym. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-ischemic Encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(8):692-700

Kliegman R, ym. *Nelson textbook of pediatrics* 19th edition. Elsevier 2011

Leipälä J, Metsäranta M, Marttila R, Grahn R, Sund R, Malmivaara A. Viilennyksen vaikuttavuus ja turvallisuus vastasyntyneen hypoksis-iskeemisen enkefalopatian hoidossa. *Suomen Lääkärilehti* 2008;49:4311-4319

Lin ym. Mild Hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal care unit. *Journal of Perinatology* 2006, 26 180-184

Mohamed A, Tagin, Christy C, ym. Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy –An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Atch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(6):558-566

- Natarajan G ym. Effect of inborn vs. outborn delivery on neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: secondary analysis of the NICHD whole-body cooling trial. *Pediatr Res*. 2012 October; 72(4): 414-419
- O'Reilly D, Labreque M, O'Melia M, Bacic J, Hansen A, Soul JS. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol* 2013 Jun;33(6)435-40
- Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD ym. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:39-45
- Shankaran S, Laptook A, Wright L ym. Whole body hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84
- Shankaran S, Pappas A, McDonald S, ym. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92
- Shankaran S, Patrick D Barnes, Susan R Hintz ym. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F398-F404
- Simbruner G, Mittal A, Rohlmann F, Muche R ja neo.nEURO.network Trial Participants, Systemic Hypothermia After neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771
- Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, ym. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 1996;39(4, pt 1):436-442
- Tommiska V ja Metsäranta M, Vastasyntyneiden viilennyshoito. *Duodecim* 2012; 128(12):1275-82